

ХАЙРУТДИНОВ Булат Имамутдинович

**ДВУМЕРНАЯ ЯМР NOESY СПЕКТРОСКОПИЯ  
В КОНФОРМАЦИОННО ЖЕСТКИХ И ПОДВИЖНЫХ  
ГЕТЕРОЦИКЛАХ СРЕДНЕГО РАЗМЕРА**

Специальность 01.04.07-физика конденсированного состояния

**Автореферат**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата физико-математических наук

Казань – 2004

Работа выполнена на кафедре общей физики и в лаборатории «Исследования структуры органических соединений» Государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Казанский государственный университет им. В.И. Ульянова-Ленина»

Научный руководитель:	доктор химических наук, профессор Клочков Владимир Васильевич
Научный консультант:	кандидат физико-математических наук Шайхутдинов Рустем Ахнафович
Официальные оппоненты:	доктор физико-математических наук, профессор Скирда Владимир Дмитриевич  кандидат физико-математических наук Крушельницкий Алексей Германович
Ведущая организация:	Казанский физико-технический институт им. Е.К. Завойского, КНЦ РАН

Защита диссертации состоится «10» июня 2004 г. в «14<sup>30</sup>» на заседании диссертационного Совета Д 212.081.15 при Казанском государственном университете им. В.И. Ульянова-Ленина по адресу: 420008, г.Казань, ул.Кремлевская, 18, КГУ

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке им. Н.И. Лобачевского Казанского государственного университета.

Автореферат разослан «    » мая 2004 г.

Ученый секретарь  
диссертационного Совета,  
профессор

М.В. Еремин

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Современные возможности спектроскопии ЯМР позволяют исследовать не только пространственное строение вещества, но и внутри- и межмолекулярные перегруппировки (позиционный или химический обмен). В ряду этих процессов неослабевающий интерес вызывает стереодинамика органических молекул, в частности изучение конформаций и конформационных превращений циклических молекул в растворах. Это обусловлено как научно-практической значимостью этих исследований, так и тем, что стереодинамические превращения выступают как элементарная стадия в других молекулярных превращениях (например, в таутомерных).

Среди прочих методик ЯМР, позволяющих решать подобные задачи, наиболее подходящими являются динамический ЯМР и двумерная спектроскопия ЯМР NOESY. При этом нужно отметить, что по сравнению с динамическим ЯМР двумерная спектроскопия NOESY недостаточно адаптирована к исследованию структуры относительно малых молекул, попадающих под условие быстрого движения ( $\omega_0\tau_c \ll 1$ ;  $\tau_c$  – время корреляции,  $\omega_0$  – резонансная частота ядер). Поэтому, важным было выбрать наиболее удобный подход для получения количественной информации о межпротонных расстояниях для гетероциклических молекул, ошибка измерения, в котором была бы минимальна.

В настоящее время нет единой концепции влияния среды на геометрические параметры, характеризующие конформации гетероциклических соединений. Поэтому вопрос об изменении пространственной структуры гетероциклов, определяемой методом двумерной спектроскопии ЯМР NOESY, при смене среды также весьма интересен.

Исследования медленных (в шкале ЯМР) химических обменных процессов в органических соединениях методом двумерной спектроскопии ЯМР иногда бывают затруднены из-за наличия ядерного эффекта Оверхаузера (ЯЭО) между магнитными ядрами, участвующих в обменном процессе. Это происходит в тех случаях, когда величины интегральных интенсивностей кросс-пиков в двумерных спектрах NOESY одновременно определяют обменные эффекты и ЯЭО. Проблема важна, поскольку в этом случае пренебрежение тем или иным вкладом в суммарную интегральную интенсивность кросс-пиков двумерных спектров ЯМР NOESY приведет к принципиально неверной интерпретации результатов эксперимента. Впервые эта проблема была поднята в работе Р. Эрнста (Wagner G. et al. JACS, 1985, 107, p. 6440), в которой авторы пишут о невозможности разделения этих вкладов обычными методами. Как показывает анализ более поздних работ на эту тему (см., к примеру, Bento E.S. et al., Magn. Reson. Chem. 2000. V. 38. p. 331), данная задача так и не была решена.

Перечисленные выше обстоятельства в совокупности позволили сформулировать цели и задачи данного исследования.

Целью настоящей работы являлось изучение пространственной структуры и стереодинамических свойств шести-, семи-, восьмичленных гетероциклов (S- и O- содержащих) методами динамической ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  и двумерной ЯМР  $^1\text{H}$  спектроскопии в растворах; отработка и реализация ЯМР NOESY подхода для количественного определения межпротонных расстояний в конформационно жестких циклах и выявление эффектов среды на эти геометрические параметры, а также решение задачи разделения вкладов химического обмена и ЯЭО в кросс-пики в двумерном спектре ЯМР NOESY.

Объекты исследования. В качестве объектов исследования были выбраны вновь синтезированные гетероциклические молекулы среднего размера, содержащие шесть, семь или восемь внутрициклических атомов, а также молекулярная система: димер тетратолилмочевины каликс[4]арена тетрапентилового эфира с включенной в качестве «гостя» молекулой бензола-  $\text{d}_6$  в растворе бензола –  $\text{d}_6$ .

Научная новизна диссертационной работы состоит в том, что методом спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  и ее двумерных модификаций COSY и NOESY с вариацией температуры исследован ряд вновь синтезированных шести-, семи- и восьмичленных серу- и кислородсодержащих гетероциклов; получены спектральные характеристики и установлены структуры компонентов конформационного обмена; определены термодинамические параметры конформационных равновесий. Методом спектроскопии ЯМР NOESY проведены измерения межпротонных расстояний в конформационно жестких системах в зависимости от растворителя; определены основные факторы, влияющие на точность измерений этих параметров. Получено выражение, связывающее скорость кросс-релаксации, константу скорости обмена и интегральные интенсивности кросс- и диагональных пиков в двумерной ЯМР спектроскопии NOESY, для системы двух спинов; предложен подход, позволяющий разделить вклады в интегральные интенсивности кросс-пиков в спектре NOESY обусловленные химическим обменом и кросс-релаксацией по диполь-дипольному механизму.

Научная и практическая значимость работы. Исследованные в работе гетероциклические соединения, могут представлять потенциальный интерес для синтеза разнообразных, в том числе оптически активных соединений. Установленные конформации и количественные данные о термодинамических параметрах конформационного равновесия ( $\Delta H_0$ ,  $\Delta S_0$ ,  $\Delta G_0$ ) исследуемых соединений в различных растворителях могут быть использованы в качестве справочных данных. Полученное выражение, связывающее константы скоростей процессов кросс-релаксации, химического обмена и отношение интенсивности кросс-пика к интенсивности диагонального пика в спектрах NOESY, совместно с подходом, позволяющим разделять вклады эффектов

химического обмена и кросс-релаксации, дает возможность адекватно описывать протекающие обменные процессы.

На защиту выносятся положения, сформулированные в выводах.

Обоснованность и достоверность полученных результатов обеспечивалась комплексным характером выполненных экспериментальных исследований. Анализ конформаций вновь синтезированных изучаемых соединений проводился с использованием спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ ; привлекались данные теоретических расчетов. Для расшифровки сложных протонных спектров использовались двумерные методы COSY и NOESY. При определении межпротонных расстояний использовались данные, полученные из серии двумерных экспериментов. Экспериментальные данные обрабатывались при помощи стандартных методов и подходов. Для проверки предложенного нами подхода, разделения вкладов процессов химического обмена и ЯЭО, результаты сравнивались с данными, полученными независимо, другими известными методами. Результаты исследований неоднократно представлялись на отечественных и международных научных конференциях, где они анализировались на предмет достоверности.

Диссертационная работа выполнена на кафедре общей физики и в научно-исследовательской лаборатории «Изучения Строения Органических Соединений» Казанского государственного университета в соответствии с планами грантов – Российского фонда фундаментальных исследований (гранты № 99-03-32234 а, № 03-03-33112а, МАС 01-03-06072) и поддержана международной программой CRDF (2001г, 2002г, 2003г).

Апробация работы. Основные результаты докладывались и обсуждались на V, VI, VIII, IX Всероссийских конференциях «Структура и динамика молекулярных систем» (Йошкар-Ола, 1998, 1999, 2001, 2002); XX Всероссийской конференции по химии и технологии органических соединений серы (Казань, 1999); Молодежной научной школе «Магнитный резонанс в низкоразмерных и неупорядочных системах» (Казань, 1999); Молодежной научной школе «Новые аспекты применения магнитного резонанса» (Казань, 2000); III Всероссийской конференции «Новые достижения ЯМР в структурных исследованиях» (Казань, 2000); I Научной конференции молодых ученых, аспирантов и студентов "Материалы и технологии XXI века" (Казань, 2000); Международной конференции по новым технологиям и приложениям физико-химических методов для изучения окружающей среды, включающей секции молодых ученых Научно-образовательных центров России (Ростов-на-Дону, 2001); VI Международном семинаре по магнитному резонансу (спектроскопия, томография и экология) (Ростов-на-Дону, 2002); Молодежной научной школе «Актуальные проблемы магнитного резонанса и его прило-

жений» (Казань, 2002); XVII Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Казань, 2003).

Публикации. По материалам работы опубликовано 4 статьи в центральной печати, 7 в сборниках статей и 9 тезисов докладов.

Личный вклад автора. Автору принадлежат экспериментальные результаты исследования методами ЯМР конформационного строения и динамики ряда семи- и восьмичленных гетероциклов, методические аспекты проведения исследований, основные идеи интерпретации полученных результатов.

Структура и объем работы. Диссертация состоит из введения, четырех глав, выводов, списка литературы и авторского списка литературы. Работа изложена на 143 страницах машинописного текста, включая 52 рисунка, 27 таблиц и библиографию из 118 наименований (из них 20 авторской литературы).

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность темы и рассмотрены задачи исследования, кратко изложены структура и содержание работы.

В первой главе изложены общие положения теории ЯМР в системах с химическим (позиционным) обменом. Подробно рассмотрен наиболее универсальный и удобный для реализации на компьютере подход, основанный на рассмотрении эволюции матрицы плотности в пространстве Лиувилля.

Изложено описание двумерной методики NOESY, которая позволяет изучать системы с медленным химическим обменом и наблюдать ядерный эффект Оверхаузера (ЯЭО). Импульсная последовательность NOESY представляет собой последовательность трех  $90^\circ$  импульсов (рис. 1). Время задержки  $d_1$  необходимо для восстановления системы в равновесное состояние. Времена  $t_1$  и  $t_2$  используются для двумерного пре-

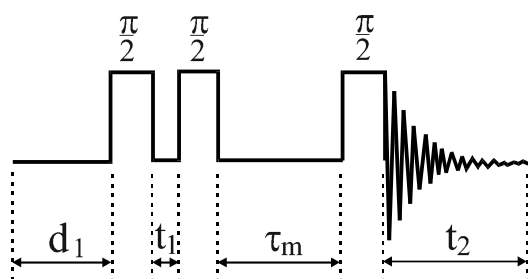


Рис. 1. Стандартная импульсная последовательность эксперимента NOESY

образования Фурье. За время  $\tau_m$ , называемое временем смешивания, происходит перенос намагниченности за счет процессов химического обмена или релаксации по диполь-дипольному механизму (ЯЭО). Преимуществом этого метода по сравнению с одномерными селективными методами является то, что в одном двумерном эксперименте можно сразу проследить за всеми состояниями переноса намагниченности, и, таким образом, определять схему обмена (в случае обменивающихся форм) или устанавливать пространствен-

ную структуру исследуемого объекта путем определения по интенсивностям кросс-пиков ЯЭО расстояний между отдельными протонами.

Рассмотрено явление ядерного эффекта Оверхаузера и механизмы релаксации, на основании которых проанализированы кросс-релаксационные эффекты в системе с большим числом спинов в двумерном спектре NOESY. Из общего случая выделен частный случай кросс-релаксации в двухспиновой АВ системе и для него приведено уравнение эволюции пиков от времени смешивания в двумерном спектре NOESY. Далее рассмотрена двухспиновая система с кросс-релаксацией и медленным химическим обменом. Также приведены зависимости интенсивностей пиков от времени смешивания.

Описаны возможные конформационные структуры в ряду шести-, семи- и восьмичленных гетероциклических систем.

Изложена методика выполнения экспериментов на ЯМР спектрометре Unity-300 «Varian». Температурные измерения проводились с использованием стандартного температурного блока VTC4, входящего в состав спектрометра. Описаны условия записи спектров, рассмотрены методы обработки экспериментальных данных и оценка погрешностей измерений. Для расчета кросс-релаксационной матрицы использовались программы Matcad 2001 и MATLAB 6.1.

Вторая глава посвящена методам определения межпротонных расстояний из двумерных спектров NOESY в малых молекулах с малыми временами корреляций, для которых выполняется условие «предельного сужения

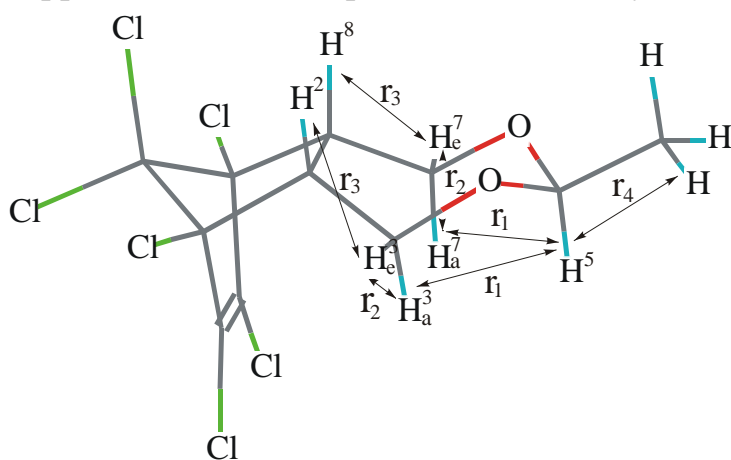


Рис. 2. Структурная схема соединения (I)

линий». На примере соединения (I) (см. рис. 2.), которое является жестким в шкале ЯМР, определены межпротонные расстояния (соответствующие расстояния приведены на схеме) четырьмя способами, описание которых следует ниже. Для определения расстояния между отдельными протонами используется то обстоятельство, что константа ско-

рости кросс-релаксации  $R_{ij}$  для двух протонов  $i$  и  $j$  связана с расстоянием между этими протонами  $r_{ij}$  и временем корреляции выражением вида  $R_{ij} \sim r_{ij}^{-6} \cdot \tau_c$ . Константы скорости кросс-релаксации для различных пар протонов измеряется экспериментально из спектров NOESY (см. рис. 3.). Время корреляции для всех протонов в пределах одной молекулы считается постоянным. Таким образом, если известно расстояние между одной парой протонов (называемое калибровочным -  $r_c$ ), можно рассчитать неизвестное расстояние  $r_{ij}$  между протонами  $i$  и  $j$ :  $r_{ij} = r_c \left( R_c / R_{ij} \right)^{1/6}$ .

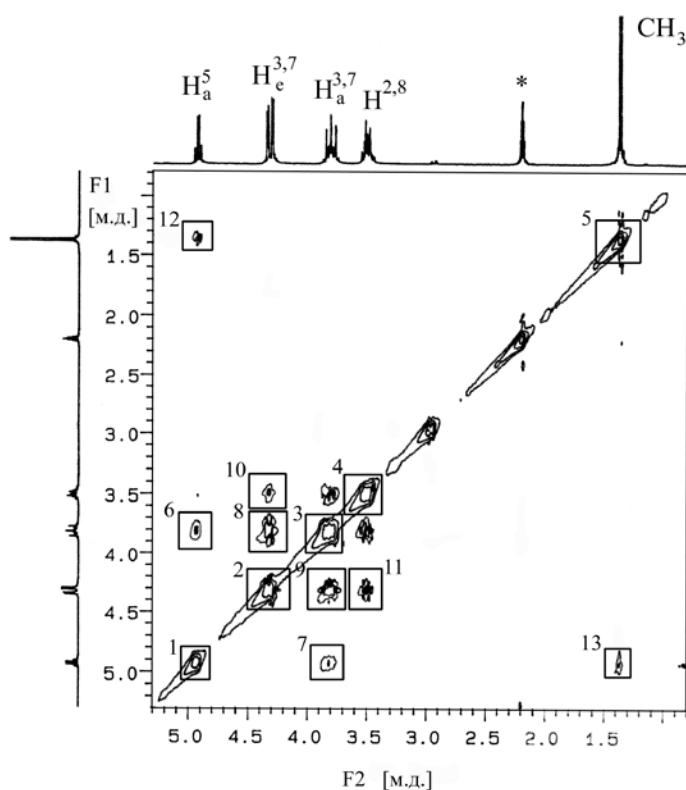


Рис. 3. Спектр NOESY соединения (I) в ацетоне- $d_6$  при комнатной температуре раствора,  $d_1=5\text{с}$ ,  $\tau_m=0.8\text{с}$

Можно выделить несколько подходов к определению межпротонных расстояний в конформационно жестких молекулах: i) использование стандартной импульсной NOESY последовательности без подавления спин-спинового взаимодействия; ii) нормирование кросс-пиков на диагональные пики; iii) нормирование кросс-пиков на диагональные пики и режим быстрой записи спектров; iv) анализ полной релаксационной матрицы.

Первый способ заключается в использовании зависимости интегральной интенсивности кросс-пика от времени смешивания функцией вида:

$$a_{kl}(\tau_m) \approx \left( \delta_{kl} - R_{kl}\tau_m + \sum_j R_{kj}R_{jl}\tau_m^2 \right) \frac{n_l}{N} M_0$$

где  $M_0$  – полная равновесная намагниченность  $N$  протонов,  $n_l$  – число протонов в состоянии  $l$ ,  $\tau_m$  – время смешивания (см. рис. 1.). Анализируя экспериментальную зависимость интегральных интенсивностей кросс-пиков от времени смешивания и, аппроксимируя ее квадратичной функцией, можно найти скорость нарастания кросс-пика  $\nu$ , которая пропорциональна константе скорости кросс-релаксации  $\nu \sim M_0 R_{ij}$ .

Идея второго способа состоит в нахождении отношения интегральной интенсивности кросс-пика к интенсивности диагонального пика:

$$\frac{I_{ji}(\tau_m)}{I_{ii}(\tau_m)} = \frac{a_{ji}(\tau_m)}{a_{ii}(\tau_m)} = \frac{(1 - e^{-2R_{ji}\tau_m})}{(1 + e^{-2R_{ji}\tau_m})} \approx R_{ji}\tau_m$$

Этот способ позволяет значительно улучшить экспериментальную точность получаемых результатов за счет уменьшения влияния неоднородности магнитного поля и компенсации релаксационных эффектов. Интересно отметить, что, как показывает теоретический анализ, это отношение не зависит от времен спин-решеточной релаксации для случая, когда времена  $T_1$ , для взаимодействующих протонов, одинаковы. Обычно, значения  $d_1$  рекомендуется выбирать равными  $5T_1$ , что при типичных значениях спин-решеточной релаксации 2-4с приводит к длительности записи одного спектра NOESY по-



рядка 15 часов. При нормировке сигналов, эффект исключения влияния  $T_1$  на константу скорости кросс-релаксации, позволяет существенно сократить задержку  $d_1$  между сериями импульсов. Для проверки этого, была записана серия спектров NOESY с одинаковыми временами смешивания, но с разными временами задержки  $d_1$ . Результат приведен на рис. 4. Видно, что для реальной системы, когда времена релаксации протонов различаются, условие независимости отношения кросс-пика к диагональному пику от  $T_1$  не выполняется при временах  $d_1 < T_1$ . Но при значениях задержки  $d_1 \approx T_1(\text{max.})$  ошибка в измерении константы скорости кросс-релаксации будет укладываться в интервал экспериментальной точности измерения интенсивностей пиков.

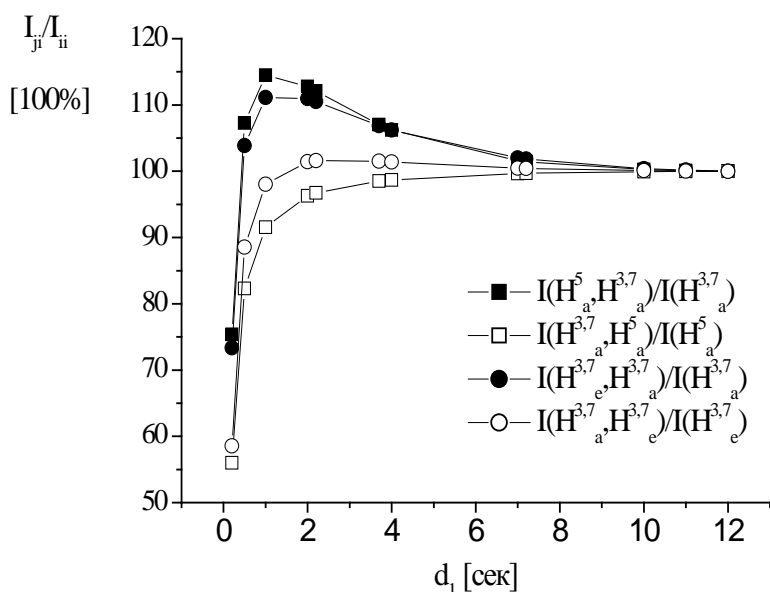


Рис. 4. Зависимости  $I_{ji}/I_{ii}$  извлеченные из NOESY спектров при различных задержках между импульсами  $d_1$ . Отношение  $I_{ji}/I_{ii}$  при максимальном  $d_1$  приравнено 100%. Значения остальных  $I_{ji}/I_{ii}(d_1)$  приведены относительно  $I_{ji}/I_{ii}(d_1=d_1\text{max})$ . Времена спин-решеточной релаксации равнялись:  
 $T_1(H^5_a)=2,1\text{с}$ ,  
 $T_1(H^{3,7}_e)=2,0\text{с}$ ,  
 $T_1(H^{3,7}_a)=1,5\text{с}$

На возможности сокращения задержки  $d_1$  основан третий способ измерения расстояний между протонами. Ожидается, что если записывать NOESY спектр с задержкой  $d_1$  между сериями  $\pi/2$  импульсов равной времени  $T_1(\text{max})$ , то ошибка в определении констант скоростей кросс-релаксаций не превысит 15%. Для получения количественных результатов были записаны NOESY спектры в ацетонитриле- $d_3$ , для которых выполнялось условие  $(d_1 + \tau_m) = 1,5\text{с}$ . Это условие необходимо для установления одинаковой начальной равновесной намагниченности ядер при переходе от одного двумерного эксперимента к другому при изменении  $\tau_m$  в условиях, когда система не успевает полностью отрелаксировать.

Четвертый способ, рассмотренный в работе, по определению межпротонных расстояний заключался в полном обсчете двумерного спектра по алгоритму анализа полной релаксационной матрицы. Вообще говоря, можно по двум спектрам NOESY, решая матричное уравнение, рассчитать кросс-релаксационную матрицу. Обсчет всего лишь двух спектров приведет к потере в точности экспериментальных данных, но позволит сократить приборное время.

Результаты использования всех четырех способов приведены в Таблице 1, откуда видно, что наилучшие результаты получены для случая ii), когда производится нормировка кросс-пиков на диагональные. В этом случае удастся избавиться от влияния неоднородности магнитного поля и его дрейфа со временем, в результате чего существенно уменьшаются погрешности измерений, и, что наиболее важно, удастся частично компенсировать эффекты «насыщения» при задержке между сериями импульсов меньшими чем  $5T_1$ . Если необходимо произвести оценку межпротонных расстояний с экономией приборного времени, то в этом случае подойдет способ iii). Выбор задержки

Таблица 1 Экспериментальные результаты измерения межпротонных расстояний полученные различными методами для соединения (I) и теоретически рассчитанные по программе MORAC.

	i)			ii)			iii)			iv)	PM3	AM1
	r (Å)	$\Delta_r$	$\delta_\sigma$ (%)	r (Å)	$\Delta_r$	$\delta_\sigma$ (%)	r (Å)	$\Delta_r$	$\delta_\sigma$ (%)	r (Å)	r (Å)	r (Å)
r <sub>1</sub>	<b>2.0</b>	0.1	5.59	<b>2.14</b>	0.02	1.12	<b>2.10</b>	0.02	1.10	<b>2.10</b>	2,269	2,233
r <sub>2</sub>	<b>1.8</b>	0.1	7.12	<b>1.79</b>	0.02	1.35	<b>1.79</b>	0.01	0.71	<b>1.79</b>	1,791	1,834
r <sub>3</sub>	<b>2.3</b>	0.2	7.76	<b>2.43</b>	0.05	2.10	<b>2.35</b>	0.07	3.09	<b>2.36</b>	2,437	2,459
r <sub>4</sub>	<b>2.5</b>	0.3	10.46	<b>2.52</b>	0.07	2.70	<b>2.45</b>	0.07	2.98	<b>2.58</b>	2,543	2,538

Примечание: i)- стандартная импульсная NOESY последовательность без подавления спин-спинового взаимодействия; ii) - нормирование кросс-пиков на диагональные пики; iii) - запись спектров NOESY с короткими временами задержки; iv) - Расчет полной релаксационной матрицы; результаты для i), ii) и iv) получены в ацетоне-d<sub>6</sub>; iii) - в ацетонитриле-d<sub>3</sub>.

между сериями импульсов равной  $1.2 \cdot T_1$  приведет к существенному сокращению времени записи спектра и к относительной ошибке порядка 10%. В случае, когда диагональные сигналы не разрешаются, и нет возможности провести корректное разделение интегральных интенсивностей, можно проводить оценку расстояний между протонами по способу i). В этом случае для улучшения точности измерений необходимо все измерения производить за одну серию и выполнять условие выбора задержки между сериями импульсов равное  $5T_1$ . Это наиболее требовательный к приборному времени метод. Метод iv) самый нетребовательный к приборному времени метод.

Таблица 2 Экспериментальные значения межпротонных расстояний (в ангстремах) полученные при нормировании кросс-пика на диагональный пик

	ацетон-d <sub>6</sub>			ацетонитрил-d <sub>3</sub>			бензол-d <sub>6</sub>			хлороформ-d		
	r	$\Delta_r$	$\delta_\sigma$ (%)	r	$\Delta_r$	$\delta_\sigma$ (%)	r	$\Delta_r$	$\delta_\sigma$ (%)	r	$\Delta_r$	$\delta_\sigma$ (%)
r <sub>1</sub>	<b>2.14</b>	0.02	1.12	<b>2.14</b>	0.03	1.40	<b>2.15</b>	0.04	1.73	<b>2.15</b>	0.04	1.79
r <sub>2</sub>	<b>1.79</b>	0.02	1.35	<b>1.79</b>	0.03	1.56	<b>1.79</b>	0.01	0.81	<b>1.79</b>	0.03	1.38
r <sub>3</sub>	<b>2.43</b>	0.05	2.10	<b>2.43</b>	0.09	3.64						
r <sub>4</sub>	<b>2.52</b>	0.07	2.70	<b>2.48</b>	0.06	2.55	<b>2.53</b>	0.06	2.32	<b>2.55</b>	0.09	3.49

Получены экспериментальные значения расстояний между протонами для соединения (I) в различных растворителях по методу ii). Результаты приведены в Таблице 2. Как следует из данных Таблицы 2 влияние растворителя на геометрию молекулы незначительно и не выходит за пределы точности измерений.

В третьей главе описаны температурные зависимости спектров ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  соединений, выбранных в качестве объектов исследования:

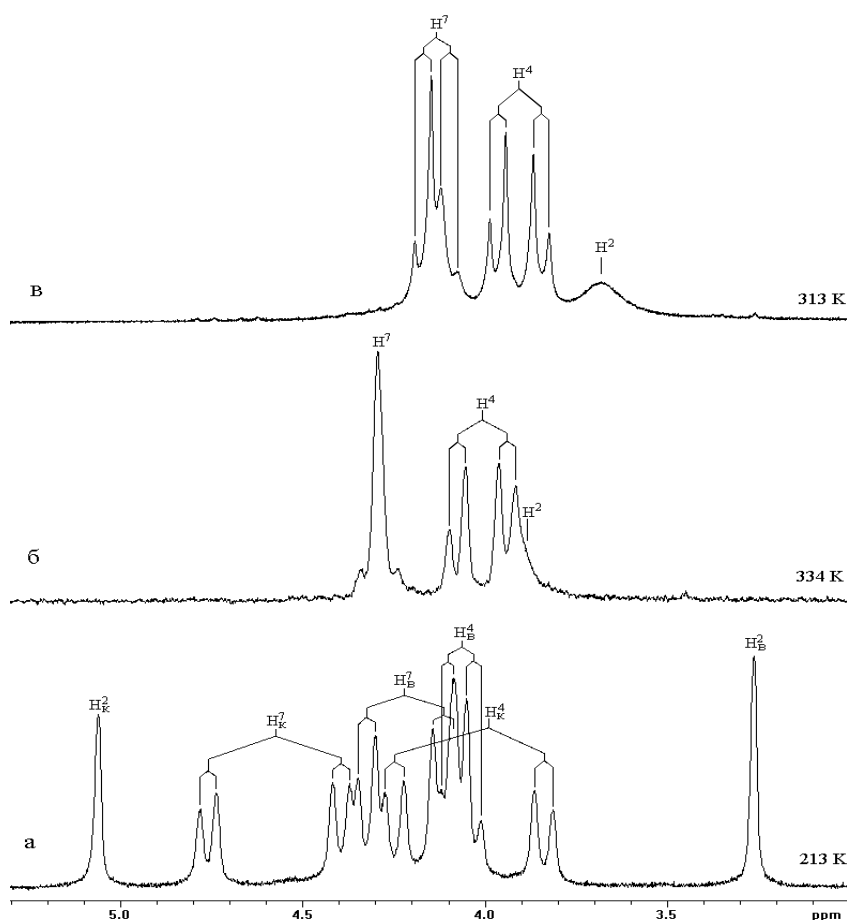
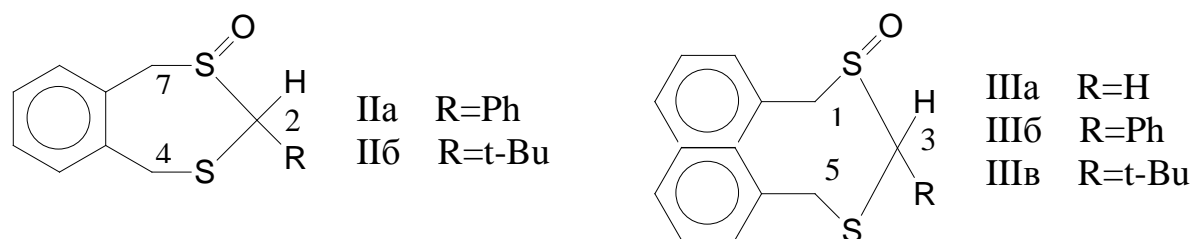


Рис. 5. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  соединения (IIa):

а) растворитель хлороформ-d T 213K;

б) растворитель хлороформ-d T 334K;

в) растворитель хлороформ-d+сероуглерод (1:2) T 313K

хлороформе-d. При этой температуре конформационный химический обмен «выморожен» в шкале ЯМР и кросс-пики за счет конформационного обменного процесса не наблюдаются. Наблюдаются кросс-пики, образованные за

Из рассмотрения спектров ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  при низких температурах установлено, что соединения (IIa) (см. рис. 5.) и (IIб) в растворе находятся в конформационном равновесии кресло  $\rightleftharpoons$  ванна с экваториальными расположениями сульфогруппы и заместителей Ph и t-Bu.

Для соединения (IIIa) анализа спектров ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  оказалось недостаточно, и минорную форму конформационного равновесия удалось определить только с помощью низкотемпературных спектров NOESY. На рис. 6. приведен спектр NOESY при температуре 210 K в

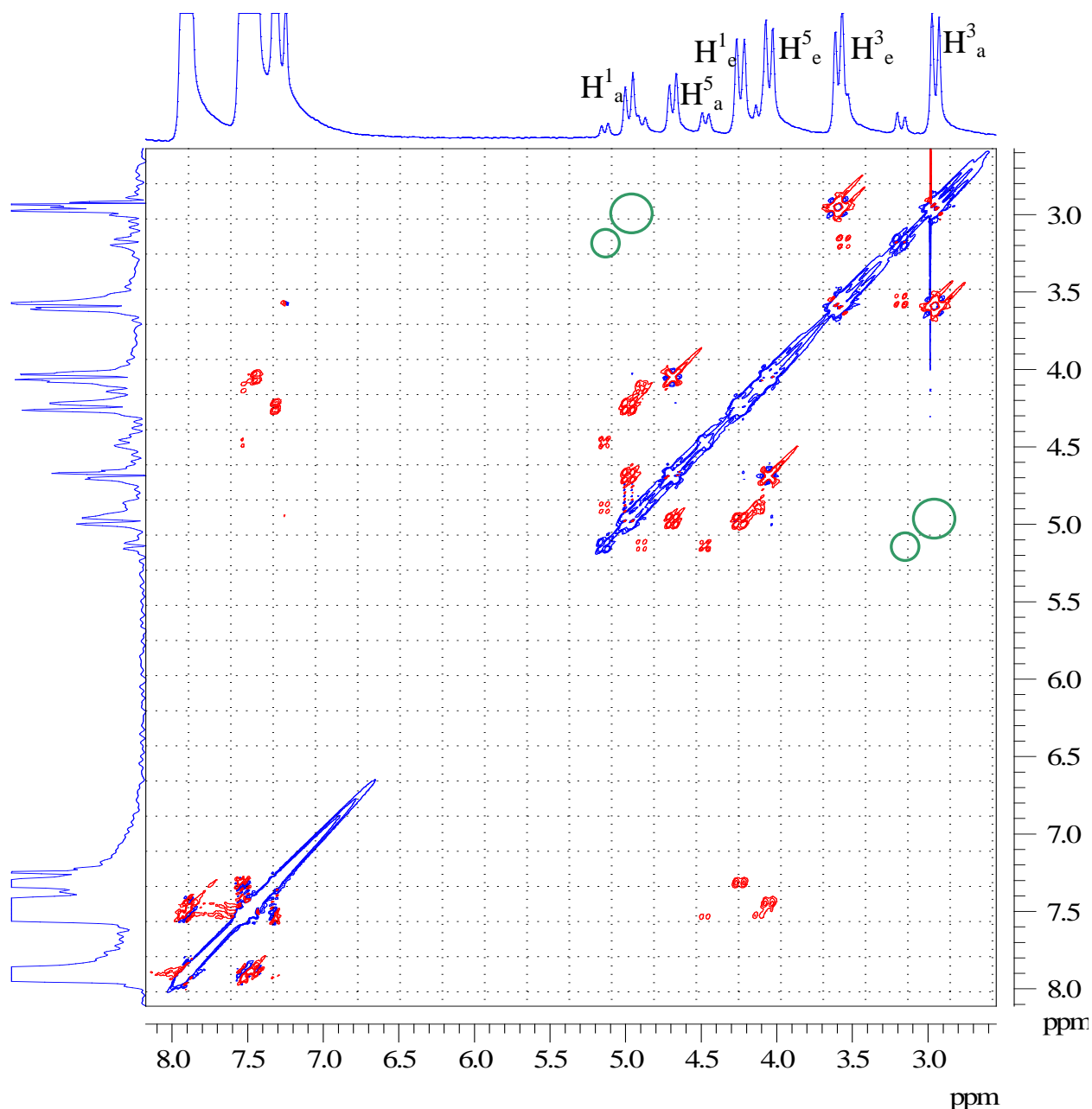


Рис. 6. Спектр NOESY соединения (IIIa) в  $\text{CDCl}_3$  при температуре раствора 213 К

счет ЯЭО, которые указывают на пространственную близость взаимодействующих ядер. Этот спектр NOESY позволил однозначно приписать экваториальные протоны  $\text{H}^1$  и  $\text{H}^5$  по наличию кросс-пиков за счет ЯЭО с ароматическими протонами. В связи с тем, что не наблюдаются кросс-пики между  $\text{H}_a^3$  и  $\text{H}_a^1$  (и соответственно между  $\text{H}_a^3$  и  $\text{H}_a^5$ ) как для минорной, так и для доминирующей формам, можно утверждать, что и доминирующая, и минорная формы принадлежат конформациям ванна (места с ожидаемыми кросс-пиками для кресло конформации выделены кружками), так как в противном случае, для конформации кресло, нужно ожидать интенсивные кросс-пики между этими рассматриваемыми протонами. На основании полученных результатов определили, что минорная форма соединения (IIIa) принадлежит конформации ванна с аксиальной  $\text{S}=\text{O}$  группой.

Таблица 3 Термодинамические параметры конформационного равновесия соединения (IIa) и (IIIa)

	Растворитель	$\Delta H_0$ [кДж/моль]	$\Delta S_0$ [Дж/(моль·град)]	$\Delta G_0^{293}$ [кДж/моль]
IIб	сероуглерод	2.5±0.7	11±3	-0.8±0.1
	хлороформ-d	1.8±0.2	10±1	-1.2±0.1
	хлористый метилен-d <sub>2</sub>	3.7±0.7	11±3	0.4±0.1
	ацетон-d <sub>6</sub>	6.5±0.6	16±3	1.8±0.2
IIIб	толуол-d <sub>8</sub>	9.6±0.7	21±2	3.35±0.3
	хлороформ-d	1.8±0.4	18±2	2.97±0.3
	ДМСО-d <sub>3</sub>	10.0±2.4	23±8	3.17±0.3
	ацетонитрил-d <sub>3</sub>			5.03±0.5

Таблица 4 Расчетные и экспериментальные значения межпротонных расстояний в конформации кресло соединения (IIa) (Å)

Межпротонные расстояния	Метод		сероуглерод+хлороформ-d (2:1) [Å]	хлористый метилен-d <sub>2</sub> [Å]	ацетон-d <sub>6</sub> [Å]
	PM3 [Å]	AM1 [Å]			
a	2.28	2.38	2.25	2.05	2.2
b	2.46	2.35	2.45	-	2.4
c	2.30	2.29	2.11	2.13	1.9
d	2.32	2.31	2.01	2.08	2.1
e	1.76	1.81	1.76	1.76	1.76

Соединения (IIIб) и (IIIв) оказались конформационно жесткими в шкале ЯМР, и в растворе реализуются в единственной конформации ванна с экваториальным положением SO-группы и с экваториальным положением заместителя у атома углерода C<sup>3</sup>. Определение пространственных структур изученных соединений осуществлялось на основе анализа известных спектро-структурных особенностей этого класса соединений, а также с привлечением квантовохимических полуэмпирических расчетов по программе МОРАС 7 (метод AM1 и PM3). В Таблице 3 приведены термодинамические параметры конформационного равновесия соединения (IIa) и (IIIa).

Для конформации кресло соединения (IIa) (см. рис. 7.) в условиях медленного обмена (213 K) определены с помощью спектров ЯМР NOESY (рис. 8.) межпротонные расстояния в различных растворителях. Результаты приведены в Таблице 4.

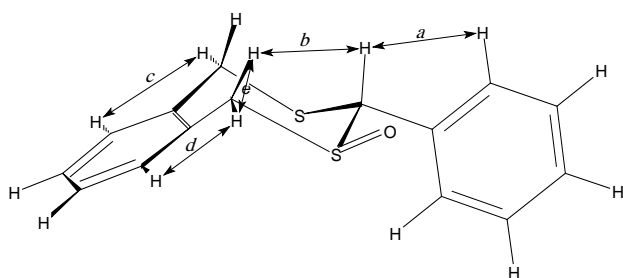


Рис. 7. Конформация кресло соединения (IIa)

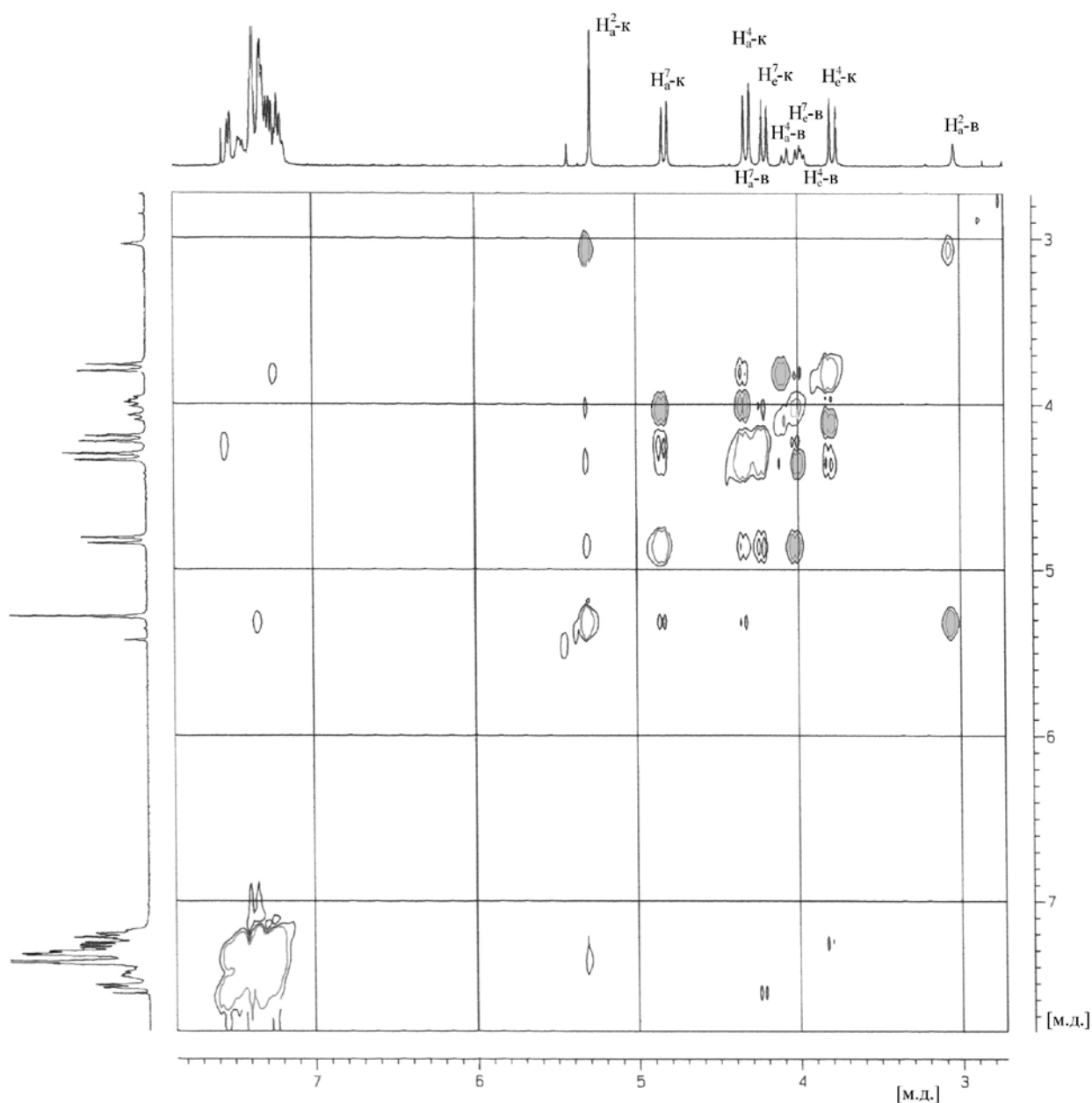


Рис. 8. Спектр NOESY соединения (IIв) в смеси сероуглерода и хлороформа- $d_3$  (объемное отношение 2:1), время смешивания  $\tau_m=0.3$  с,  $T=213$ К; серым залиты кросс-пики образованные за счет конформационного обмена, остальные кросс-пики образованы за счет ЯЭО

В четвертой главе дается изложение подхода позволяющего разделить вклады от химического обмена и ядерного эффекта Оверхаузера в одни и те же кросс-пики в спектрах NOESY. Имеется в виду случай, когда для одних и тех же протонов одновременно реализуются два процесса: происходит перенос намагниченности из одного положения в другое, за счет химического обмена, и для этих же протонов наблюдается ЯЭО. В таком случае, эти два процесса будут давать вклады в одни и те же кросс-пики. Идея метода заключается в том, что в случае, когда времена релаксации спинов А и В одинаковы ( $T_{1A}=T_{1B}$ ), и для них выполняется условие взаимного обмена, т.е. прямая и обратная константы химического обмена одинаковы ( $k_{AB}=k_{BA}$ ), тогда константы скорости кросс-релаксации и химического обмена будут связаны с интегральными интенсивностями диагонального пика, кросс-пика и времени смешивания выражением вида:

$$R_{AB} - k_{AB} = \frac{1}{2\tau_m} \ln \left( \frac{1-F}{1+F} \right).$$

Здесь  $R_{AB}$  – константа скорости кросс-релаксации,  $k_{AB}$  – константа скорости химического обмена;  $\tau_m$  – время смешивания;  $F$  – отношение интегральной интенсивности кросс-пика к интенсивности диагонального пика ( $F = \frac{I_{AB}(\tau_m)}{I_{AA}(\tau_m)}$ ). С другой стороны, можно показать, что константа скорости

кросс-релаксации и константа скорости химического обмена связаны с температурой выражениями вида:

$$R_{AB} \sim \tau_c \sim \frac{8\pi a^3}{k_B T} \exp \left( \frac{E_a}{RT} \right), \quad k_{AB} = \frac{\chi k_B T}{\hbar} \exp \left( -\frac{\Delta G^\ddagger}{RT} \right),$$

где  $a$  – радиус сферы, которую занимает молекула;  $k_B$  – константа Больцмана;  $T$  – абсолютная температура;  $R$  – универсальная газовая постоянная;  $E_a$  – энергия активации;  $\chi$  – трансмиссионный коэффициент;  $\hbar$  – постоянная Планка;  $\Delta G^\ddagger$  – свободная энергия активации процесса химического обмена. Как следует из выражений этих выражений зависимости  $\ln(R_{AB}T)$  от  $1/T$  и  $\ln(k_{AB}/T)$  от  $1/T$  линейны (что справедливо и для зависимостей  $\ln R_{AB}$  и  $\ln k_{AB}$  от  $1/T$ ). Тангенсы углов наклонов этих зависимостей имеют противоположный знак. Следовательно, если в ЯМР NOESY экспериментах интегральная интенсивность определяется лишь ЯЭО, то меняя температуру мы должны получить линейную зависимость  $\ln(R_{AB})$  от  $1/T$ . В случае, когда обменный процесс и внутримолекулярная кросс-релаксация могут иметь вклад в одни и те же кросс-пики в NOESY спектрах, зависимость  $\ln[R_{AB} - k_{AB}]$  от  $1/T$  будет сложной и представляет собой суперпозицию двух зависимостей.

Предложенный подход применен к трем модельным системам. На примере димера каликс[4]арена (IV) (см. рис. 9.) с включенной в качестве «гостя» молекулой бензола- $d_6$  в растворе бензола- $d_6$  показана возможность разделения константы скорости обмена и константы скорости кросс-релаксации

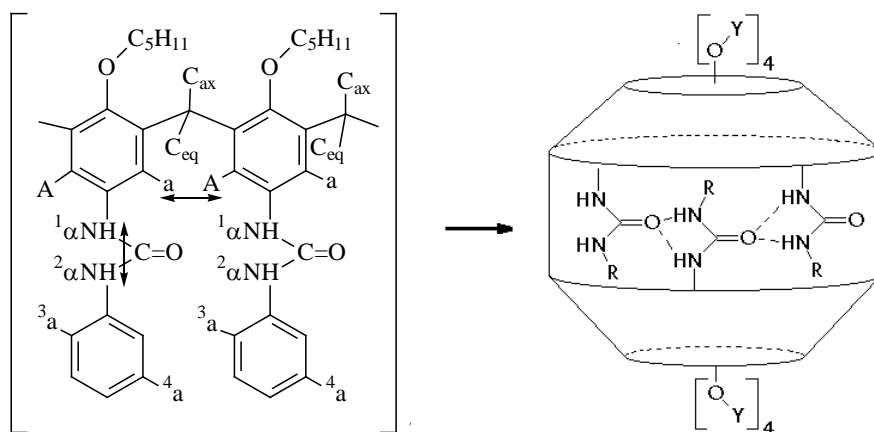


Рис. 9. Схематическое изображение изучаемого каликс[4]арена

для системы двух спинов, в *отсутствии* скалярного спин-спинового взаимодействия между ними, в спектрах NOESY (рис. 6).

Интересующие нас ароматические протоны каликсаренового скелета **a** и **A** в спектрах ЯМР будут проявляться в виде двух синглетов с разными химическими сдвигами (в бензоле- $d_6$  **a** – 8.25 м.д., **A** – 6.40 м.д.) по причине анизотропии создаваемой C=O группой. С другой стороны, в этой

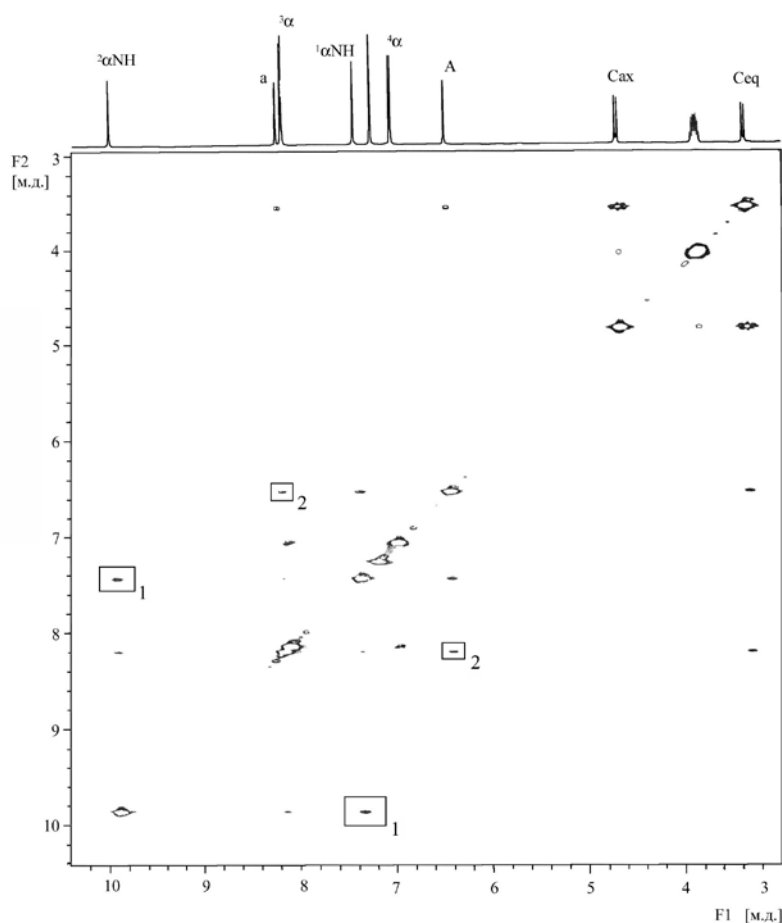


Рис. 10. Спектр NOESY соединения (IV), время смешивания 0.2 с; вверху – проекция одномерного ЯМР спектра  $^1\text{H}$  соединения (IV) с отнесением сигналов к соответствующим протонам

молекулярной системе происходит вращение вокруг Ph-NHC(O)- связи, которое лимитируется процессом ассоциация-диссоциация димера. Таким образом, интенсивность кросс-пиков в спектре NOESY (обозначены **2** на рис.10.) между ароматическими протоном **a** и протоном **A** соседней арильной группы может определяться как кросс-релаксацией, существующей для этой магнитной системы, так и медленным химическим обменом между этими протонами в результате изменения направления C=O группы в случае осуществления вращения вокруг Ph – NHC(O)- связи.



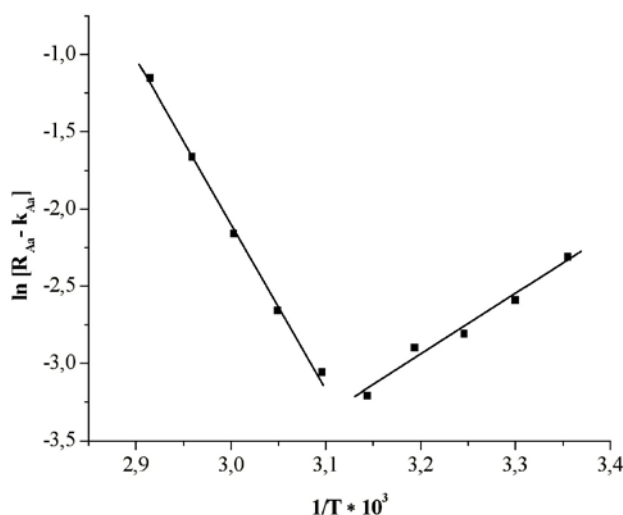


Рис. 11. Зависимость  $\ln [R_{AB} - k_{AB}]$  от  $1/T$ , полученная при анализе изменений интегральных интенсивностей кросс-пиков между **a** и **A** протонами для системы (IV) в растворе бензола-  $d_6$

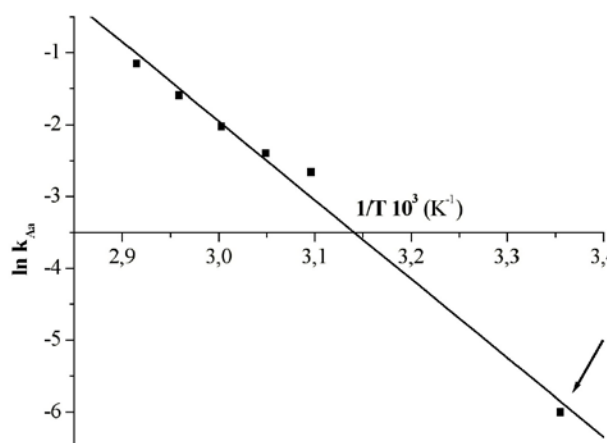


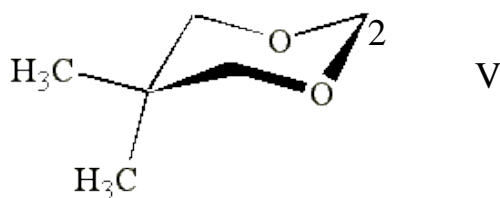
Рис. 12. Зависимость  $\ln k_{AB}$  от  $1/T$  для процесса вращения вокруг Ph – NHC(O)-связи в системе (IV); стрелкой отмечено значение константы скорости процесса ассоциация-диссоциация димерной структуры, определенной для системы (IV) при 273 К

Зависимость  $\ln [R_{AB} - K_{AB}]$  от  $1/T$ , полученная при анализе изменений интегральных интенсивностей кросс-пиков (2) между **a** и **A** протонами при изменении температуры раствора от 298 К до 343 К, представлена на рис. 11. Эта зависимость может быть описана суммой двух линейных зависимостей, имеющих разные величины и знаки тангенсов углов наклонов. Качественное согласие в величинах углов наклонов этих зависимостей для NH протонов ( $\text{tg } \alpha = 5.55$ ), интенсивность кросс-пиков (на рис. 10. обозначены 1) которых определяется лишь кросс-релаксацией, и протонов каликсаренового фрагмента ( $\text{tg } \alpha = 5.20$ ) в области температур 298 – 318 К свидетельствует о том, что в этом температурном диапазоне изменение интенсивностей кросс-пиков в основном определяются механизмом кросс-релаксации. С учетом этой зависимости, был проведен расчет констант скоростей вращения вокруг Ph – NHC(O)- связи в области температур 323 – 343 К по изменению интенсивностей кросс-пиков (2) между **a** и **A** протонами. Зависимость  $\ln k_{AB}$  от  $1/T$  для этого процесса представлена на рис. 8; на этой же зависимости представлено значение константы скорости процесса ассоциация-диссоциация димерной структуры, определенной при 273 К. Из рисунка можно видеть согласие между величинами скоростей этих двух процессов, корреляция между которыми очевидна. Энергия активации вращения вокруг Ph – NHC(O)- связи, оцененная по зависимости  $\ln k_{AB}$  от  $1/T$  для этого процесса, равна 88.0 кДж/моль и находится в согласии с энергиями активации для процессов вращения вокруг Ph – NR- связей в подобных системах.

Следующие две молекулярные системы (V) и (VI) демонстрируют возможность применения предложенного подхода разделения химического об-

мена и ЯЭО в системе спинов связанных слабым спин-спиновым взаимодействием.

Молекулярное соединение (V) в растворе находится в кресло  $\rightleftharpoons$  кресло равновесии. Таким образом, аксиальные и экваториальные пары протонов одновременно будут связаны ЯЭО и процессами обмена (за счет инверсии



цикла). Отметим, что протоны во втором положении оказываются связанными слабым спин-спиновым взаимодействием. Внутримолекулярная динамика этого соединения была хорошо изучена различными методами ранее, в том числе и методом анализа формы линии. На рис. 13. сравниваются экспериментальные результаты измерения температур-

ной зависимости константы скорости кресло-кресло инверсии, полученные различными методиками. Зависимости 1 и 2 получены для протонов  $\text{CH}_3$  групп ранее: 1 – получена из анализа формы линии; 2 – получена с помощью анализа спектров NOESY, из условия, что нет вклада ЯЭО (для этих протонов можно полностью исключить вклад кросс-релаксации, т. к. при оптимальном времени смешивания отношение  $I_{AB}(\tau_{\text{m opt}})/I_{AA}(\tau_{\text{m}}=0)$  будет меньше – 0.0012). Зависимость 3 получена с использованием предложенного подхода для метиленовых протонов во втором положении, связанных слабым спин-спиновым взаимодействием. Величина энтальпии активации кресло-кресло конформационного перехода определенная из этого зависимости ( $\Delta H^\ddagger_{\text{К-К}} = 48,4 \pm 1,4$  КДж/моль), согласуется в пределах экспериментальной ошибки с найденной ранее из зависимостей 1 и 2 ( $\Delta H^\ddagger_{\text{К-К}} = 50,5 \pm 0,7$  КДж/моль).

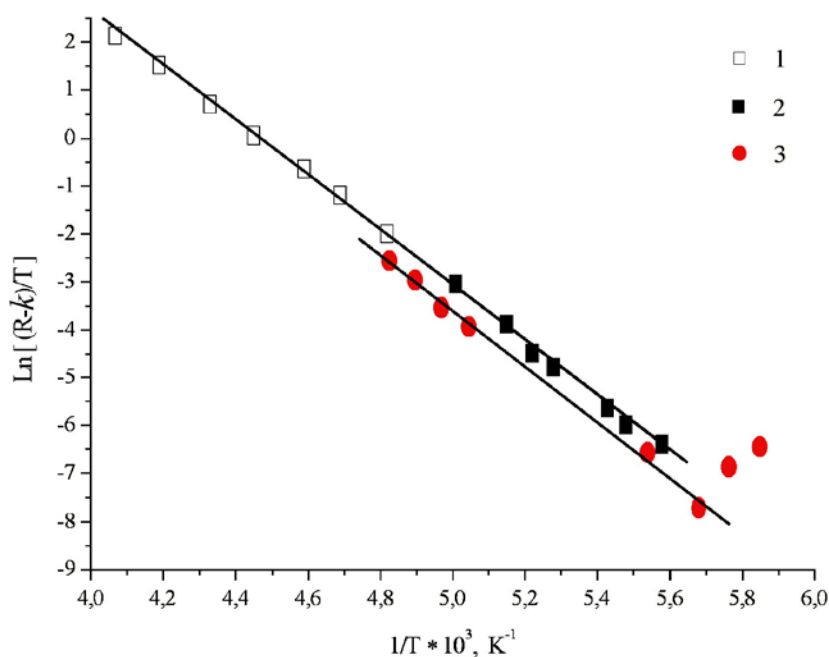


Рис. 13. Зависимость скорости химического обмена (кресло-кресло инверсия) и скорости кросс-релаксации от обратной температуры для соединения (V); 1 – получены для  $\text{CH}_3$  протонов анализом полной формы линии; 2 – получены для  $\text{CH}_3$  протонов из NOESY спектров методом анализа полной релаксационной матрицы; 3 – получены предлагаемым методом для метиленовых протонов

Модельное соединение (VI) в растворе существует в двух конформациях кресло и ванна (рис. 14.). Для ванны формы, при повышении температуры, наблюдается инверсия цикла (рис. 15.). Для протонов, обозначенных на рис. 14. как  $H_a$  и  $H_e$ , в ванне форме будут выполняться условие взаимного обмена, а с другой стороны, между ними будет наблюдаться ЯЭО.

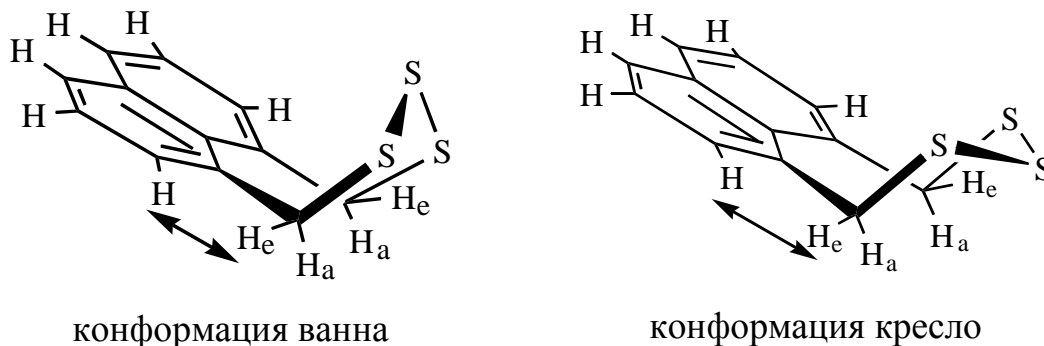


Рис. 14. Конформации соединения (VI)

Таким образом, ванна конформация (VI) может быть использована в качестве модели для проверки применимости предложенного подхода. На рис. 16. демонстрируется низкотемпературный спектр NOESY записанный в ацетоне- $d_6$ .

Из анализа зависимости интегральных интенсивностей кросс-пиков для метиленовых протонов в обеих конформациях в растворах толуола- $d_8$  и ацетона- $d_6$  при изменении температуры раствора от 205 К до 298.5 К были получены значения  $[R_{AB} - k_{AB}]$  для этих двухспиновых систем (рис. 17.).

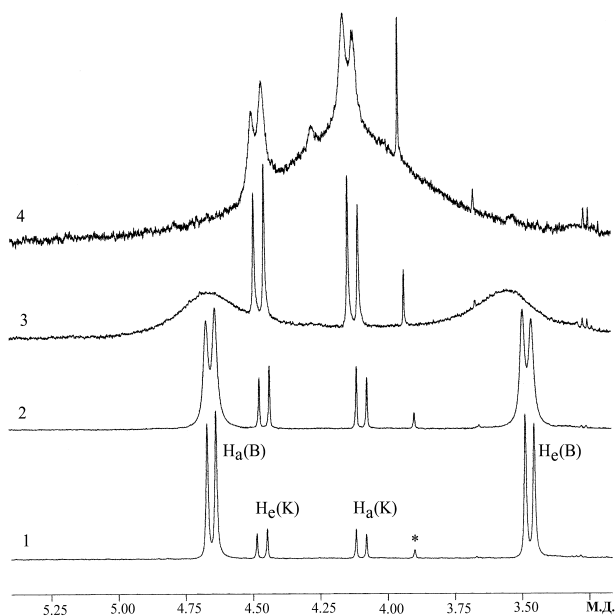


Рис. 15. Спектры ЯМР  $^1H$  метиленовых протонов соединения (VI) в растворе толуола- $d_8$  при различных температурах: 1 - 274 К; 2 - 290 К; 3 - 323 К; 4 - 348.5 К

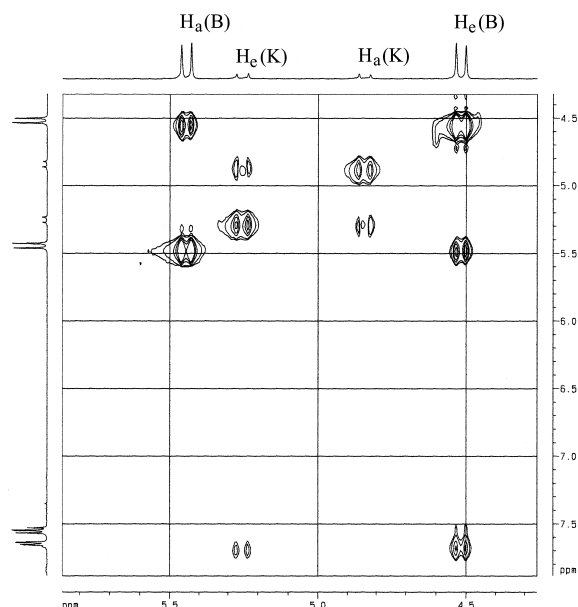


Рис. 16. Двумерный спектр NOESY соединения (VI) в растворе ацетона- $d_6$ ;  $T=205$  К

Очевидно, что в области температур 250 К и ниже изменение интенсивностей кросс-пиков для метиленовых протонов в конформации ванна в обоих растворителях полностью определяется механизмом кросс-релаксации. В Таблице 5 приведены результаты измерений межпротонных расстояний по методу i) описанному в главе 2. В качестве калибровочной пары использовались метиленовые протоны, расстояние между которыми принималось равным 1.79 Å.

Таблица 5. Измеренные методом i) и расчетные расстояния для соединения (VI) между протоном нафталинового фрагмента и экваториальным протоном метиленовой группы (на рис. 10. обозначены стрелками)

Конформация	толуол-d <sub>8</sub>	ацетон-d <sub>6</sub>	PM3	AM1
ванна	2.14	2.21	2.19	2.18
кресло	1.87	2.02	2.18	2.15

В растворе толуола-d<sub>8</sub> в области температур 250 К – 274 К (261.5 К – 282 К в растворе ацетона-d<sub>6</sub>) был проведен расчет констант скоростей ванна-ванна инверсии соединения (VI) по изменению интенсивностей кросс-пиков между H<sub>a</sub> и H<sub>c</sub> протонами. Зависимости констант скоростей обмена от температуры для этого процесса представлены на рис. 18. Эти зависимости определены как методом анализа формы линии, так и использованием предложенного нами подхода, в растворах толуола-d<sub>8</sub> (1- константы скоростей определены методом анализа формы линии; 2- определены с использованием предложенного подхода) и ацетона-d<sub>6</sub> (3- константы скоростей определены методом анализа формы линии; 4- определены с использованием предложенного подхода). Из рис. 18. можно видеть хорошее согласие между величинами скоростей этого процесса, определенных независимыми методами.

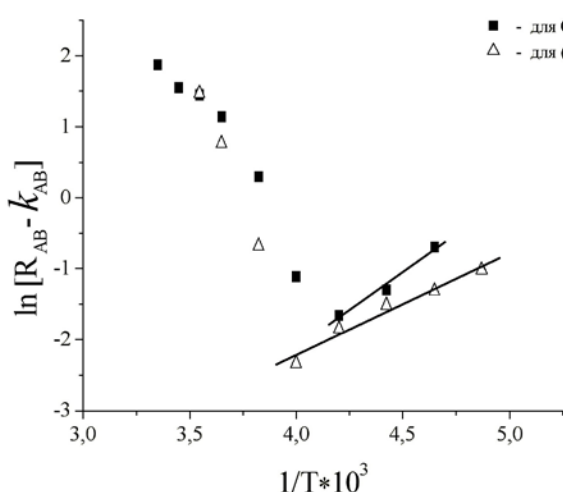


Рис. 17. Зависимости  $\ln [R_{AB} - k_{AB}]$  от  $1/T$  полученные при анализе изменений интенсивностей кросс-пиков для протонов H<sub>a</sub> и H<sub>c</sub> в конформации ванна

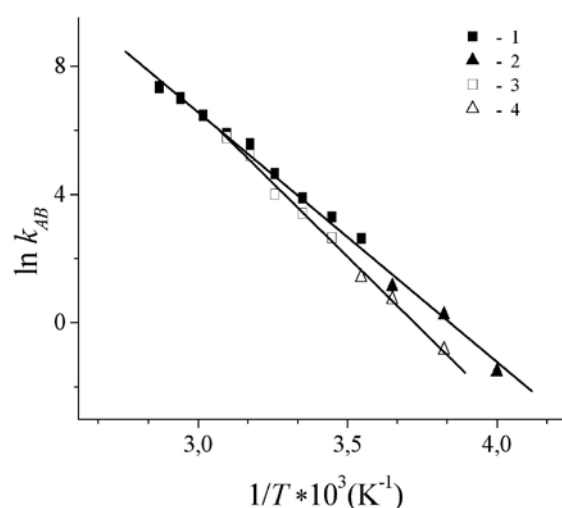


Рис. 18. Зависимости  $\ln k_{AB}$  от  $1/T$  для ванна-ванна обменного процесса в соединении (VI)

## ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

На основе данных экспериментального (спектроскопия ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ , двумерная спектроскопия и динамический ЯМР) в интервале 163–413 К и теоретического (расчеты по программе МОРАС 7.0 в рамках полуэмпирических методов PM3 и AM1) исследования структуры и конформационной подвижности частично закрепленных стереонежестких семи- и восьмичленных серу содержащих циклов, включающего интерпретацию спектров ЯМР, определение компонентов химического обмена в растворах и соответствующих термодинамических параметров, а также расчет конформаций, можно сформулировать следующие основные результаты:

1. Установлено, что 2-фенил-1,3-дитио-5,6-бензциклогептен-1-оксид и 2-трет-бутил-1,3-дитио-5,6-бензциклогептен-1-оксид в растворе находятся в конформационном равновесии кресло  $\rightleftharpoons$  ванна с экваториальными расположениями сульфонильной группы и заместителей Ph и t-Bu. 1,3-Дитио-3,5-дигидро-1H-циклоокта[de]нафталин-2-оксид в растворе находится в конформационном равновесии ванна-SO-e  $\rightleftharpoons$  ванна-SO-a. Для 3-фенил-1,3-дитио-3,5-дигидро-1H-циклоокта[de]нафталина-2-оксида и 3-трет-бутил-1,3-дитио-3,5-дигидро-1H-циклоокта[de]-нафталина-2-оксида в растворе реализуется единственная конформация ванна с экваториальным положением SO-группы и с экваториальным положением заместителя у атома углерода C<sup>3</sup>.

2. На основе анализа данных о межпротонных расстояниях для конформационно жесткого 2-Ме-1,9,10,11,12,12-гексахлор-4,6-диоксатрицикло-[9.2.1.0<sup>2,8</sup>]-додека-10-ена выявлены преимущества и недостатки известных приемов определения количественной структурной информации. Показано, что метод нормирования кросс-пика на соответствующий ему диагональный пик позволяет существенно сократить релаксационную задержку между сериями импульсов при незначительной потере в точности измерений.

3. Определены с помощью спектров ЯМР NOESY межпротонные расстояния для конформационно жесткого 2-Ме-1,9,10,11,12,12-гексахлор-4,6-диоксатрицикло-[9.2.1.0<sup>2,8</sup>]-додека-10-ена в различных растворителях. Влияние растворителя на эти параметры в пределах точности измерений не установлено. Определены межпротонные расстояния для преобладающих конформеров 2-фенил-1,3-дитио-5,6-бензциклогептен-1-оксида и трисульфида 4H,8H-нафто[1,8-ef]1,2,3-тритиоцина в условиях медленного конформационного обмена (низкие температуры растворов).

4. Получено выражение, связывающее скорость кросс-релаксации, константу скорости обмена и интегральные интенсивности кросс- и диагональных пиков в двумерной спектроскопии ЯМР NOESY для системы двух спинов, не связанных спин-спиновым взаимодействием. Предложен подход разделения вкладов процессов кросс-релаксации и химического обмена, основанный на анализе температурных изменений интегральных интенсивностей кросс-пиков между магнитными ядрами. Корректность данного подхода до-

казана на примере изучения обменных процессов, протекающих в молекулярной системе: димер тетратолилмочевины каликс[4]арен тетрапентилового эфира – молекула «гостя»  $C_6D_6$  в растворе  $C_6D_6$  и при анализе внутримолекулярной динамики для 5,5-диметил-1,3-диоксана и трисульфида 4Н,8Н-нафто[1,8-ef]1,2,3-тритиоцина в растворе.

Основное содержание диссертации опубликовано в следующих работах:

1. Klochkov V.V. The separation of cross-relaxation and exchange in two-site spin systems with weak spin-spin couplings / V.V. Klochkov, R.A. Shaikhutdinov, B.I. Khairutdinov, E.N. Klimovitskii, M. Findeisen, S. Berger // *Appl. Magn. Reson.* — 2003. — V. 24. — № 1. — P. 97-103.

2. Klochkov V.V. The separation of cross-relaxation and exchange in two-site spin systems without resolved couplings / V.V. Klochkov, F.Kh. Karatayeva, R.A. Shaikhutdinov, B.I. Khairutdinov, M.-A. Molins, M. Pons // *Appl. Magn. Reson.* — 2002. — V. 22. — № 4. — P. 431-438.

3. Клочков В.В. Определение структурной геометрии 2-фенил-1,3-дитиа-5,6-бензциклогептен-1-оксида по данным двумерной спектроскопии ЯЭО (2D NOESY) / В.В. Клочков, Б.И. Хайрутдинов, Р.А. Шайхутдинов, М. Финдаисен, С. Бергер // *Ж. Общ. Химии.* — 2001. — Т. 71, — Вып. 8. — С. 1339-1341.

4. Кикило П.А. Стереохимия семичленных гетероциклов. ХLI. Стереоселективный синтез 2-R-1,3-дитиа-5,6-бензциклогептен-S-оксидов / П.А. Кикило, Б.И. Хайрутдинов, Р.А. Шайхутдинов, В.В. Клочков, Е.Н. Климовицкий и др. // *Ж. Общ. Химии.* — 2000. — Т. 71, — В. 6. — С. 1022-1026.

5. Хайрутдинов Б.И. ЯМР исследование процессов конформационного обмена и ядерного эффекта Оверхаузера в слабосвязанной двухспиновой системе метиленовых протонов в 5,5-диметил-1,3-диоксане / Б.И. Хайрутдинов, Т.А. Гадиев, Р.А. Шайхутдинов, В.В. Клочков // *Молод. научн. школа. Актуальные проблемы магнитного резонанса и его приложений: Сб. ст.* — Казань, 2002. — С.136-140.

6. Хайрутдинов Б.И. Изучение возможности сокращения времени задержки в методе NOESY / Б.И. Хайрутдинов, Т.А. Гадиев, Р.А. Шайхутдинов, В.В. Клочков // *Структура и динамика молекулярных систем: Сб. ст.* — Уфа-Казань-Москва-Йошкар-Ола, 2002. — Вып. IX. — Т. 2. — С.213-216.

7. Клочков В.В. Разделение эффектов кросс-релаксации и химического обмена в системах с двухпозиционным обменом без и при наличии слабого спин-спинового взаимодействия. / В.В. Клочков, Р.А. Шайхутдинов, Б.И. Хайрутдинов, С. Бергер // *Структура и динамика молекулярных систем: Сб. ст.* — Йошкар-Ола: Изд-во Марийск. гос. технич. ун-та, 2001. — Вып. VIII. — Т. 2. — С.3-6.

8. Клочков В.В. Использование 2-D ЯМР спектроскопии (NOESY модификация) в структурных исследованиях органических молекул / В.В. Клочков, Р.А. Шайхутдинов, Б.И. Хайрутдинов М. Понс // *Актуал. Пробл. магнит. Резон. и его прилож. Труды Молод. научной школы «Новые*

аспекты применения магнитного резонанса». — Казань: Изд-во «Хэтер» 2000. — С. 54-56.

9. Клочков В.В. Определение конформационной геометрии 2-фенил-1,3-дитиа-5,6-бензциклогептен-1-оксида в различных растворителях / В.В. Клочков, Б.И. Хайрутдинов, Р.А. Шайхутдинов // Материалы III Всероссийской конференции "Новые достижения ЯМР в структурных исследованиях". — Казань: Изд-во «Хэтер», 2000. — С. 929-934.

10. Хайрутдинов Б.И. Исследование методом ЯМР влияния растворителя на конформационное равновесие ассиметричных семи- и восьмичленных гетероциклов при введении в цикл анизотропной S=O группы / Б.И. Хайрутдинов, Р.А. Шайхутдинов, В.В. Клочков // Актуальные проблемы магнитного резонанса и его приложений. Труды Молодежной научной школы «Магнитный резонанс в низкоразмерных и неупорядоченных системах». — Казань: Изд-во «Хэтер», 1999. — С. 57-60.

11. Хайрутдинов Б.И. Исследование влияния растворителей на конформационное равновесие соединения 1,3-дитиа-3,5-дигидро-1Н-циклоокта [de] нафталин-1-оксида методом ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  / Б.И. Хайрутдинов, Р.А. Шайхутдинов, А.К. Буин, В.В. Клочков // Структура и динамика молекулярных систем: Сб. ст. — Й-Ола, Казань, Москва, 1998. — Вып. V. — Ч. 1. — С. 24-28.

12. Хайрутдинов Б.И. Изучение процессов конформационного обмена и ядерного эффекта Оверхаузера в 5,5-диметил-1,3-диоксане / Б.И. Хайрутдинов, Т.А. Гадиев, Р.А. Шайхутдинов, В.В. Клочков // VI Международный семинар по магнитному резонансу (спектроскопия, томография и экология): Тез. докл. — Ростов-на-Дону, 2002. — С. 116-117.

13. Хайрутдинов Б.И. Изучение возможности сокращения времени задержки в методе NOESY / Б.И. Хайрутдинов, Т.А. Гадиев, Р.А. Шайхутдинов, В.В. Клочков // IX Всеросс. конф. "Структура и динамика молекулярных систем": Тез. докл. — Й-Ола, 2002 г. — С. 178.

14. Клочков В.В. Разделение эффектов кросс-релаксации и химического обмена в системах с двухпозиционным обменом без и при наличии слабого спин-спинового взаимодействия / В.В. Клочков, Р.А. Шайхутдинов, Б.И. Хайрутдинов, С. Бергер // VIII Всеросс. конф. «Структура и динамика молекулярных систем»: Тез. Докл. — Йошкар-Ола: Изд-во Марийск. гос. технич. ун-та, 2001. — С. 100.

15. Klochkov V.V. The separation of the effects of cross-relaxation and chemical exchange in 2D NOESY NMR spectroscopy for two-site systems with resolved spin-spin couplings / V.V. Klochkov, R.A. Shaikhutdinov, B.I. Hairutdinov, S. Berger // Международная конференция по новым технологиям и приложениям физико-химических методов для изучения окружающей среды, включая секции молодых ученых Научно-образовательных центров России: Тез. Докл. — Ростов-на-Дону, 2001г. — С. 13.

16. Хайрутдинов Б.И. Влияние растворителя на геометрию молекулы. / Б.И. Хайрутдинов, Т.А. Гадиев, Р.А. Шайхутдинов, В.В. Клочков // VIII Все-

росс. конф. «Структура и динамика молекулярных систем»: Тез. докл. — Йошкар-Ола: Изд-во Марийск. гос. технич. ун-та, 2001. — С. 102.

17. Хайрутдинов Б.И. Определение межпротонных расстояний конформеров 2-замещенных-1,3-дитиа-5,6-бензциклогептен-1-оксидов в различных растворителях. / Б.И. Хайрутдинов, Р.А. Шайхутдинов, В.В. Клочков // I Науч. конф. Мол. ученых, аспирантов и студентов "Материалы и технологии XXI века": Тез. докл. — Казань: Изд. «Хэтер», 2000. — С. 51-52.

18. Клочков В.В. Определение структурной геометрии 2-фенил-1,3-дитиа-5,6-бензциклогептен-1-оксида по данным двумерной спектроскопии ЯЭО (2D NOESY) / В.В. Клочков, Б.И. Хайрутдинов, Р.А. Шайхутдинов, М. Финдаисен, С. Бергер // III-я Всеросс. конф. "Новые достижения ЯМР в структурных исследованиях": Тез. докл. — Казань: Изд-во «Хэтер», 2000. — С. 71.

19. Кикило П.А. Стереохимия окисления конформационно неоднородных 3-г-2,4-дитио-3,5-дигидро-1н-циклоокта[де]нафталинов" / П.А. Кикило, Ю.Г. Штырлин, Б.И. Хайрутдинов, Р.А. Шайхутдинов, Е.Н. Климовицкий // XX Всеросс. конф. по химии и технологии органич. соедин. Серы: Тез. докл., — Казань, 1999г. — С. 172.

20. Хайрутдинов Б.И. Исследование конформационного состава семи и восьмичленных моноокисей дитиоацеталей методом ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ . / Б.И. Хайрутдинов, Р.А. Шайхутдинов, В.В. Клочков, П.А. Кикило // VI-я Всеросс. конф. «Структура и динамика молекулярных систем»: Тез. докл. Йошкар-Ола: Изд-во Марийск. гос. технич. ун-та, 1999. — С. 102.